

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de chirurgie anesthésiologie

FACULTE DE MEDECINE

Professeur M. GEMPERLE

Une nouvelle méthode électrophysiologique de mesure de la transmission neuromusculaire

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Edömer TASSONYI

de

Hongrie

Thèse N° 3351

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1973

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de chirurgie anesthésiologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur M. GEMPERLE

Une nouvelle méthode électrophysiologique de mesure de la transmission neuromusculaire

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Edömer TASSONYI

de

Hongrie

Thèse N° 3351

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1973

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Marcel Gemperlé, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 15 juin 1973

Le doyen:
William Geisendorf

Thèse No 3351



L'utilisation des drogues myorelâchantes en anesthésie générale remonte à plusieurs dizaines d'années. La tolérance à ces drogues étant variable selon les individus, les auteurs préconisent l'utilisation systématique d'un appareillage permettant de tester à tout moment la transmission neuromusculaire.

Jusqu'à ce jour, les différents appareils utilisés permettaient des stimulations uniques et répétées, ainsi que des stimulations multiples de 18 à 50 stimuli par seconde (1, 6, 9, 12, 20). On calculait alors la transmission neuromusculaire en étudiant visuellement et sans enregistrement la réaction musculaire après stimulation à basse fréquence (0,25 à 1,0 Hz) entre lesquelles on intercalait des stimuli à haute fréquence (18 à 50 Hz) provoquant une téτανisation musculaire.

Ces études sont actuellement insuffisantes et ceci pour différentes raisons :

- les fréquences de 30 à 50 Hz, les plus souvent utilisées, ne permettent pas de détecter certains blocages neuromusculaires de faible intensité qui nécessitent des fréquences de stimulation beaucoup plus élevées (7, 13, 15, 19).
- Les variations de fréquences des stimulations uniques et téτανiques ne présentent que peu d'intérêt et compliquent la recherche (7, 8, 15). Seule, la téτανisation représente une méthode suffisamment précise et sensible (7).
- L'interprétation visuelle des réactions musculaires, sans enregistrement, reste imprécise, ne permettant pas une étude scientifique et statistique basée sur des données comparatives (15).

Notre travail a été effectué dans le but de substituer à ces appareils et ces techniques un moyen simple et peu onéreux mais précis dans la recherche clinico-pharmacologique systématique de l'effet des myorelâchants au niveau de la jonction neuromusculaire.

I - BASES PHYSIOLOGIQUES DE LA METHODE

La réaction musculaire, après stimulation électrique du nerf moteur correspondant, nous permet de juger la transmission neuromusculaire (12, 20). Les myorelâchants agissent au niveau de la plaque motrice en modifiant la transmission neuromusculaire. A ce propos, il existe, sur le plan physiologique, une notion très importante à connaître : c'est l'existence d'une marge de sécurité dans le fonctionnement de la jonction neuromusculaire (7, 10, 12, 18). Normalement, cette marge de sécurité est très large car la quantité d'acétylcholine immédiatement disponible et le stock fonctionnel de réserve sont beaucoup plus grands que la quantité nécessaire pour produire un potentiel d'action (5, 7, 10). L'acétylcholine libérée par les stimuli nerveux augmente le potentiel de repos de -90 mV à -10 ou -20 mV. La contraction de la fibre musculaire est mise en jeu déjà pour une valeur de -70 à -60 mV (10), donc la marge de sécurité de la jonction neuromusculaire normale est d'environ 70 à 75 % (10, 19); autrement dit, 25 % de la quantité d'acétylcholine se trouvant au niveau de la jonction neuromusculaire suffisent pour déclencher un potentiel d'action.

Lorsque l'on stimule avec des stimuli téaniques à une fréquence élevée (200 Hz), la quantité d'acétylcholine libérée au niveau de la terminaison nerveuse diminue rapidement mais, malgré cette diminution, la contraction téanique est maintenue (7, 15). C'est ce qui se passe lorsque la transmission neuromusculaire est intacte.

Dans le cas où le seuil d'excitabilité de la plaque motrice augmente (action des curares non-dépolarisants, rôle du manque de potassium), ou lorsque la quantité d'acétylcholine diminue (rôle du manque de calcium, de l'élévation de la température), c'est-à-dire dans tous les cas où l'équilibre physiologique de la jonction neuromusculaire est perturbé, la marge de sécurité diminue (4, 5, 10). Ceci signifie que la diminution de la quantité d'acétylcholine pendant la stimulation téanique va produire une diminution de la force de contraction musculaire; ce phénomène s'appelle "la fatigue musculaire" (7, 20).

Le système musculaire squelettique, ainsi que tous les autres systèmes de l'organisme, ont, à l'état de repos, une réserve importante mais l'exercice physique, le stress, l'augmentation du métabolisme, la fièvre, la douleur, la perturbation de la fonction respiratoire (17), etc, vont diminuer ces réserves.

Sur le plan clinique, ce fait est très important. Pour avoir un relâchement musculaire permettant de pratiquer une in-

tervention chirurgicale, il faut avoir un bloc neuromusculaire de 75 à 90 %, c'est-à-dire aller au-delà de la marge de sécurité et entrer dans la zone de relâchement musculaire cliniquement manifeste (14, 18, 19).

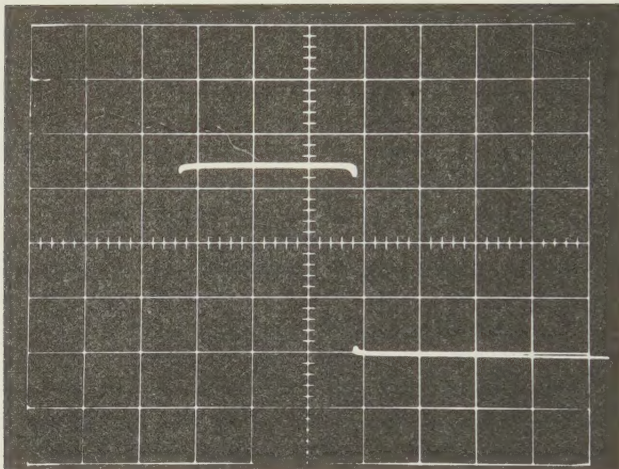
A l'inverse, il est évident qu'après disparition du relâchement musculaire cliniquement manifeste, il peut encore exister une inhibition de la transmission neuromusculaire (70 à 75 %). Celle-ci peut rester latente dans certaines conditions : état de repos, aucune perturbation psychique, température normale, respiration normale, bon équilibre métabolique, absence de douleur. C'est ce qui peut se produire à la fin d'une anesthésie et la faiblesse musculaire ne se manifestera alors que plus tard, favorisée par les changements rapides qui caractérisent la période post-opératoire : apparition de la douleur, agitation psychique, frissons, hypersécrétion bronchique, atélectasies, rétention gastrique, etc. La nécessité alors de recourir à l'utilisation des réserves musculaires démasquera leur insuffisance. C'est ce que l'on peut appeler "la recurarisation", mais d'après Foldes, celle-ci est toujours due à une décurarisation insuffisante (6) !

D'autres facteurs influençant la transmission neuromusculaire (modification de la température, déséquilibre hydrique et électrolytique, antibiothérapie, etc) (4, 10, 11) peuvent augmenter le bloc neuromusculaire persistant après une anesthésie et ainsi dépasser la phase de latence.

En conclusion, on peut dire que tant du point de vue physiopathologique que du point de vue pratique clinique, il n'est pas admissible de ne pas assurer au malade, en fin d'intervention, la récupération de la presque totalité de ses réserves musculaires. C'est cette conception qui nous a poussé à perfectionner les méthodes de monitorisation clinique de la transmission neuromusculaire pour nous permettre d'étudier la transmission neuromusculaire, non seulement dans la phase de relâchement cliniquement manifeste, mais aussi dans la phase de déficience latente.

II - DESCRIPTION DE L'APPAREIL UTILISE

Il s'agit d'un stimulateur portatif entièrement transistorisé, fonctionnant sur secteur et donnant des stimulations rectangulaires, d'une durée d'impulsion de 0,3 milliseconde, avec un voltage au niveau des électrodes réglable de 0 à 200 volts. La forme des stimuli est essentielle pour obtenir des résultats exacts. Il faut que le stimulus électrique soit rectangulaire et que la durée ne dépasse pas 0,3 à 0,4 milliseconde (1, 2) - (Figure 1) :

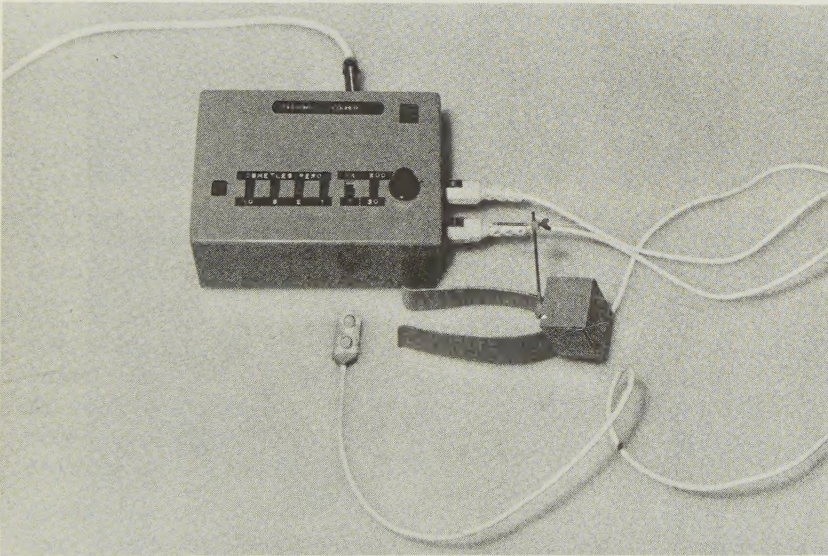
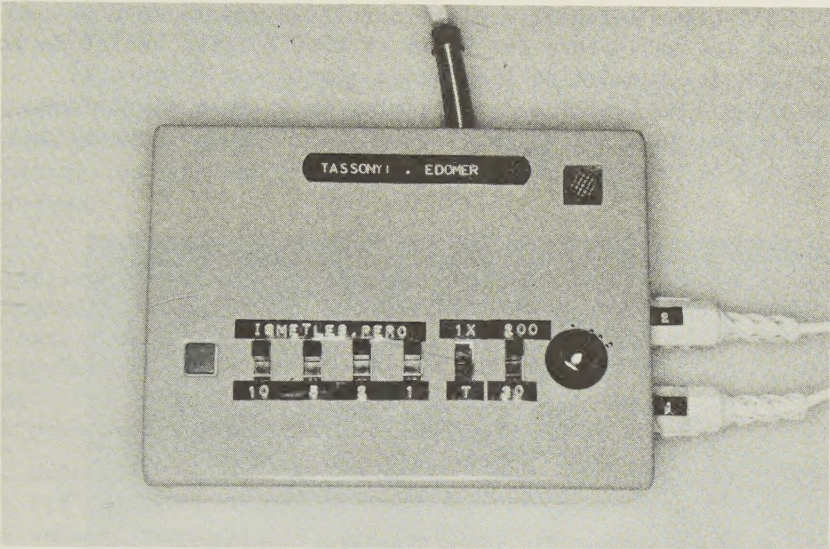


1 volt
0,1 millisecc.

Les examens effectués avec le Block-Aid Monitor ont démontré que les stimuli provoqués par cet appareil ne sont pas rectangulaires et les résultats des examens ne sont pas précis (1).

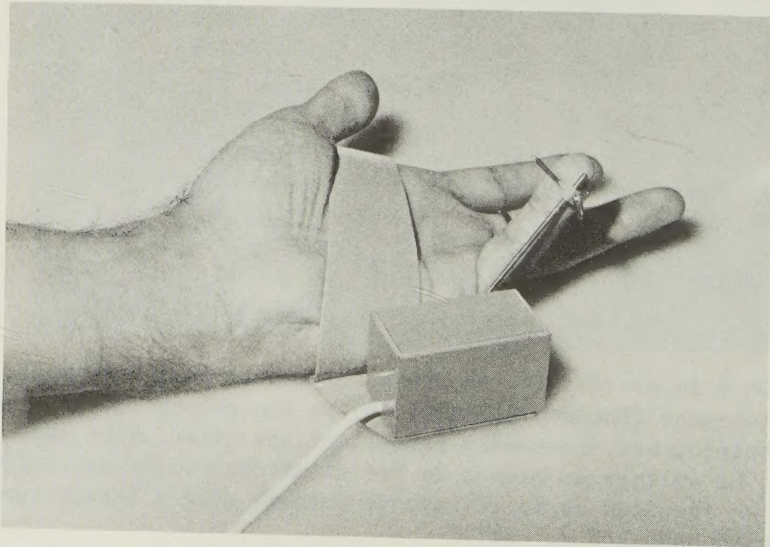
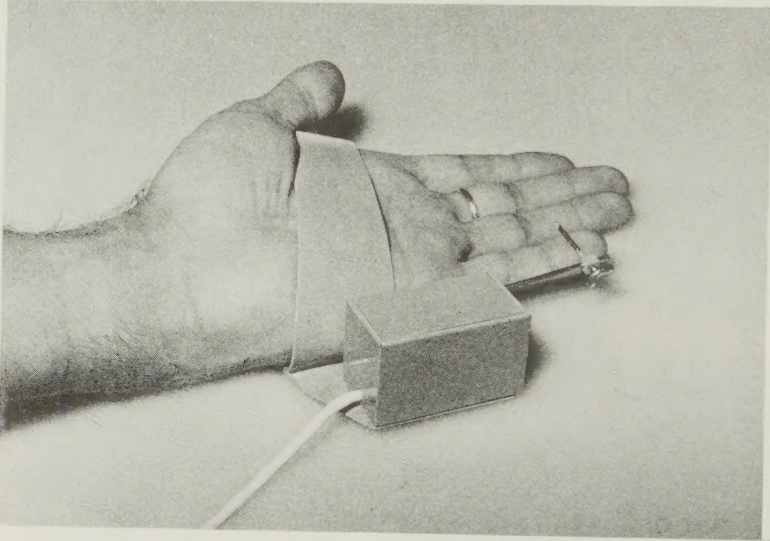
Les fréquences de stimulation variables sont obtenues par l'intermédiaire de deux boutons :

- un premier bouton à deux positions permet soit de provoquer un stimulus, soit une série de stimuli
- un second bouton détermine le pré-réglage à 30 Hz ou à 200 Hz - (Figure 2) :



On a la possibilité de provoquer des stimuli tétaniques automatiquement (boutons 1, 2, 5, 10) ou non-automatiquement selon le besoin. Les électrodes permettent une stimulation percutanée. Le voltage au niveau de ces électrodes varie automatiquement en fonction de la résistance cutanée afin d'assurer une stimulation homogène du nerf.

Ce système enregistre ainsi par l'intermédiaire d'un petit levier les mouvements des VIème et Vème doigts, reflet de la contraction des muscles de l'éminence hypothénar (Figure 3) Le déplacement du levier est transformé en énergie électrique qui, potentialisée, est enregistrée sur une bande de papier se déroulant à la vitesse constante de 1,25 mm/seconde.



III - METHODE D'EXAMEN

La partie mécanique du système d'enregistrement est directement fixée sur la main gauche. Le petit levier en regard des IVème et Vème doigts (figure 3). Le bras est mis sur attelle permettant les mouvements des doigts, mais évitant tout déplacement brusque.

Après l'induction anesthésique, on recherche le lieu de prédilection pour les stimulations ultérieures. Généralement, on choisit le nerf cubital au niveau du coude ou du poignet. On s'assure d'un bon contact peau/électrode et on marque le lieu de stimulation choisi afin de réduire le plus possible la marge d'erreur. Par la suite, et ceci dans toutes nos études, nous adoptons le protocole suivant :

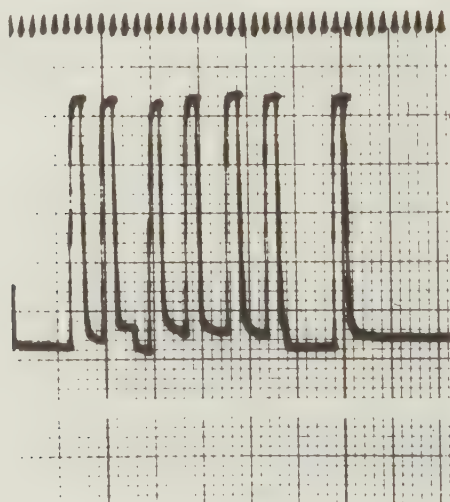
1. détermination du seuil d'excitation correspondant au plus petit voltage, entraînant une réaction musculaire (parfois mouvement imperceptible)
2. assurance d'une stimulation supra-maximale en doublant le voltage du seuil obtenu
3. enregistrement des courbes de contrôle qui servent de point de comparaison pour les courbes suivantes
4. injection de succinylcholine et vérification des effets obtenus. Contrôle de son élimination permettant de déterminer le moment où elle est éliminée, ce qui donne le "feu vert" pour l'injection des myorésolutifs non-dépolarisants. Cette curarisation sera vérifiée régulièrement par l'étude de la transmission neuromusculaire toutes les deux minutes
5. détermination de l'intensité de l'action des myorésolutifs injectés chez notre malade, de leur durée d'action et du moment de leur élimination, permettant d'injecter de nouvelles doses adaptées, sans risque de surdosage et individualisant la myorésolution
6. étude des différences de réponse entre les stimuli à 30 Hz et ceux à 200 Hz. Quand la courbe obtenue est identique à celle de contrôle faite avant toute curarisation, nous sommes assurés d'une élimination totale du curare.

IV - INTERPRETATION DES RESULTATS

1. Les courbes dites de contrôle

La transposition graphique de la réponse musculaire aux stimuli comprend trois éléments bien spécifiques (15) :

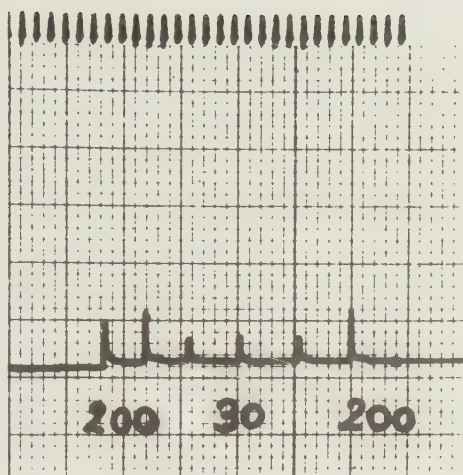
- une branche ascendante qui correspond à la contraction musculaire dont la hauteur est fonction de la force de cette contraction
- une branche supérieure correspondant à l'évolution de la contraction pendant la durée de la stimulation (2 secondes); sous stimulation à haute fréquence, cette contraction est homogène, c'est le plateau de tétanisation et la branche est horizontale
- une branche descendante traduisant la décontraction musculaire (Figure 4) :



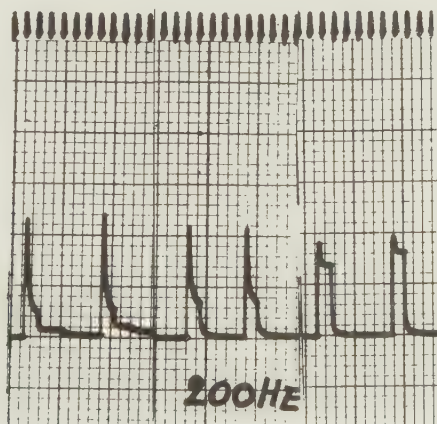
Chez tous les individus sains, les muscles striés réagissent aux stimuli à haute fréquence par un plateau tétanique.

2. Le phénomène de fatigue musculaire

Si l'on provoque une stimulation tétanique du nerf, après l'injection d'une importante dose de curare, on n'obtient pas de plateau tétanique, mais une onde de fatigue musculaire caractéristique (Figure 5) :

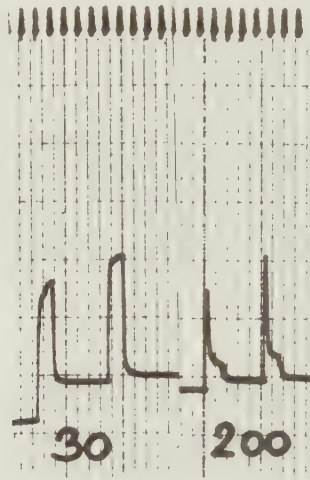


Après l'injection d'une dose légère, on obtient, après une stimulation tétnique, une courbe de fatigue dite relative, ayant comme expression graphique un ressaut plus ou moins haut situé selon la dose de curare injectée. Ce type de courbe est significatif de la persistance d'une certaine force musculaire, correspondant à la contraction des fibres non curarisées. Ce phénomène est aussi observé lors de la décurarisation spontanée. Plus le curare sera éliminé, plus haut sera situé le ressaut (Figure 6). En fin de décurarisation, nous obtiendrons le plateau tétnique.



La proportion de fibres curarisées et décurarisées détermine l'intensité de la contraction musculaire maintenue pendant la stimulation tétnique; autrement dit, elle définit le degré de fatigue musculaire.

Dans le cas où la plupart des plaques motrices ont 25 à 30 % de leurs récepteurs cholinergiques libres, le muscle répondra par une contraction tétanique maintenue à la stimulation de 30 Hz; par contre, il y aura une fatigue musculaire encore très nette aux stimuli de 200 Hz (Figure 7) :



On observe cette fatigue musculaire dont l'importance diminue parallèlement avec la décurarisation jusqu'au moment où la majorité des plaques motrices a 60 à 70 % des récepteurs cholinergiques libres.

Donc, dans la zone de curarisation cliniquement manifeste, c'est la stimulation à 30 Hz qui nous permet le diagnostic avec tous les avantages que cela comporte. Dans la zone correspondant à la marge de sécurité, c'est seulement la stimulation à 200 Hz qui donne des informations.

V - DISCUSSION

Chez les malades en bon état, sans aucune complication anesthésique ou chirurgicale, les symptômes cliniques donnent suffisamment de renseignements aux anesthésistes expérimentés et prudents pour avoir une sécurité satisfaisante.

Par contre, chez les malades où l'on rencontre des complications générales, chirurgicales, anesthésiques, ventilatoires, des troubles de l'homéostasie, chez les vieillards, soit s'il s'agit de mauvais risques, soit d'une intervention de longue du-

rée, on a besoin d'un diagnostic électrophysiologique correct pour pouvoir contrôler l'inhibition de la transmission neuromusculaire.

On a constaté lors d'expériences animales (19) que la libération de 25 % des récepteurs est déjà suffisante pour que ces fibres musculaires maintiennent le tétanos en cas de stimulation de basse fréquence (30 Hz). Pour que le muscle maintienne le tétanos en cas de stimulation à 100 Hz, il faut que 50 % des récepteurs soient libres et si l'on stimule avec 200 Hz, il faut 65 à 70 % des récepteurs libres (19).

Avec les stimuli téaniques à haute fréquence, nous pouvons obtenir des informations sur les réserves de la transmission neuromusculaire; ceci signifie que si le muscle répond avec une contraction téanique à la stimulation à 200 Hz, il y a 65 % des récepteurs libres (19). Il existe donc une réserve de 40 % qui suffit largement sur le plan clinique.

L'importance pratique de la stimulation téanique avec deux fréquences est résumée dans les quatre propositions suivantes :

1. Nous pouvons vérifier l'effet des curares au moment de l'injection, c'est-à-dire que l'on peut étudier la vitesse de l'installation du bloc neuromusculaire, le maximum d'effets et la vitesse d'élimination (14, 15, 16).
2. Nous pouvons déterminer avec précision le moment de réinjection des doses répétées et leur effet, évitant à la fois le surdosage et la curarisation insuffisante (14).
3. En fin d'intervention, nous pouvons étudier la transmission neuromusculaire et pratiquer une décurarisation contrôlée, c'est-à-dire que nous pouvons vérifier l'effet des anticholinestérases et donc éviter leur surdosage ainsi que la décurarisation inefficace ou incomplète (15).
4. Nous pouvons déterminer le moment où la force musculaire est rétablie à 65 % au moins de sa valeur originale, ce qui donne une réserve suffisante au malade afin d'éviter tout risque de recurarisation. Le volume courant redevient normal lorsque le tétanos est maintenu à 30 Hz (résultats personnels non publiés).

Les autres possibilités d'utilisation de cette méthode sont les suivantes :

1. Diagnostic différentiel entre l'insuffisance respiratoire centrale et périphérique (3, 20).

2. Recherche clinico-pharmacologique plus précise avec les curares.
3. Diagnostic de "dual bloc" après administration de dépolarisant (20).
4. Diagnostic d'un bloc prolongé après succinylcholine.
5. Contrôle de la transmission neuromusculaire chez les malades myasthéniques.
6. Diagnostic de la présence d'un bloc neuromusculaire en cas d'intoxication avec des poisons anticholinestérasiques.
7. Contrôle de la curarisation prolongée thérapeutique (ventilation artificielle prolongée, tétanos, etc.).

VI - CONCLUSION

Les recherches entreprises sur la transmission neuromusculaire (surtout animales), ces dernières années, ont éclairci beaucoup de problèmes. L'interprétation clinique de ces résultats est plus pauvre. C'est la raison pour laquelle leur valeur pratique est restée limitée.

Nous avons essayé d'intégrer les résultats à l'anesthésie quotidienne. Ils ont justifié l'hypothèse que la marge de sécurité de la transmission neuromusculaire a une très importante conséquence pratique. En effet, pendant quatre années, nous n'avons jamais eu de "recurarisation" chez les malades dont la curarisation s'est faite sous contrôle. A l'opposé, chez les autres malades, nous avons remarqué de temps en temps une "recurarisation" assez importante qui peut se manifester par une insuffisance respiratoire.

Nous pensons que pour utiliser au mieux les curares, dont l'importance en anesthésiologie est indiscutable, il est indispensable d'essayer de réduire au maximum les dangers que peut entraîner leur emploi.

BIBLIOGRAPHIE

1. EPSTEIN, R.A., WHYTE, S.R., JACKSON, S.H., SITTER, S. :
The electromechanical response to stimulation by
the Block-Aid Monitor. *Anesthesiology*, 1969, 43, 30.
2. EPSTEIN, R.A., JACKSON, S.H., WHYTE, S.R. : The effects of
non-depolarizing relaxants and anticholinesterases
on the neuromuscular refractory period of anesthe-
tized man. *Anesthesiology*, 1969, 31, 69.
3. FELDMAN, S.A., TYRRELL, M. : Diagnosis of non-depolarizing
block. *Anaesthesia*, 1969, 24, 644.
4. FOLDES, F.F. : Factors which alter the effects of muscle
relaxants. *Anesthesiology*, 1959, 20, 464.
5. FOLDES, F.F. : Presynaptic aspects of neuromuscular trans-
mission and block. *Der Anaesthesist*, 1971, 20, 6.
6. FOLDES, F.F. : Pancuronium Bromide. Its pharmacology and
clinical use. Exposé à Zürich, mars 1973.
7. GISSEN, A.J., KATZ, R.L. : Twitch, tetanus and post-tetanic
potentiation as indices of nerve-muscle block in
man. *Anesthesiology*, 1969, 30, 481.
8. HEISTERKAMP, D.V., SKOVSTED, P., COHEN, P.J. : The effects
of small incremental doses of d-Tubocurarine on
neuromuscular transmission in anesthetized man.
Anesthesiology, 1969, 30, 500.
9. HUGHES, R. : Recovery from neuromuscular blockade during
single shock and tetanic nerve stimulation in cats.
Brit. J. Anaesth., 1970, 42, 564.
10. PASSELECO, J. : Curares. *Anesthésie-Réanimation*. Nadia du
Bouchet, Médical, Flammarion, VIII, 1970.
11. PITTINGER, C.B., ERYASA, Y., ADAMSON, R. : Antibiotic induced
paralysis. *Anaesth. Analg.*, 1970, 49, 487.
12. SCURR, C., FELDMAN, S. : Scientific foundations of anaesthe-
sia. William Heilmann, Medical books LTD, London
1970.
13. TASSONYI, E. : A neuromusculàris átvezetés mérése a Klinik-
umban. Exposé à Budapest, 1971, OTKI.

14. TASSONYI, E. : A pancuroniumbromid alkalmazása Halothan és methoxyfluran (Penthran) narcosisokban (Kliniko-pharmacologiai vizsgálatok). Anaesthesiológia és Reanimáció, 1971, 1, 11.
15. TASSONYI, E. : Új eljárás az isomrelaxáció ellenőrzésére. Orvosi Hetilap, 1971, 112, 2216.
16. TASSONYI, E. : A Pavulon és d-Tubocurare electrophysiológiai összehasonlító vizsgálatai. Exposé à Budapest, 1971, OTKI.
17. WALTZ, L.F., LEVIN, N., DILLON, J.B. : Assessment of recovery from curare. JAMA, 1970, 213, 1894.
18. WASER, P.G. : Eine molekulare Theorie zur Wirkungsweise curarisierender stoffe. Der Anaesthesist, 1971, 20, 23.
19. WAUD, B.E., WAUD, D.R. : The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block. Anesthesiology, 1971, 35, 456.
20. WYLIE, W.D., CHURCHILL-DAVIDSON : A practice of anaesthesia. second edition, Lloyd-Luke LTD, London, 1966.

